

La sperimentazione clinica con medicinali in Pediatria: a che punto siamo?

Anna Fratucello*, Ilaria Bolcato*, Michele Gangemi**, Roberto Leone***

*Segreteria Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica (CESC) delle Province di Verona e Rovigo, Farmacia Ospedaliera, AOUI di Verona; **Vice-Presidente Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo, Pediatra di libera scelta; ***Presidente Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo, Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona

Il numero di sperimentazioni cliniche con medicinali in ambito pediatrico è decisamente basso rispetto alle esigenze terapeutiche. La necessità di un aumento delle sperimentazioni sui minori è stata riconosciuta sia dall'FDA, già dal 2002, che dall'EMA, con l'entrata in vigore nel 2007 del Regolamento Europeo relativo ai medicinali a uso pediatrico.

Considerato che, a nostro parere, è ancora necessario intervenire per migliorare la situazione, ci siamo chiesti se il nuovo Regolamento Europeo riguardante la sperimentazione clinica con medicinali preveda specifiche regole che possano favorire la sperimentazione in pediatria.

Infine, vista la carenza di dati nazionali sulle sperimentazioni in pediatria, si è effettuata l'analisi degli studi clinici presentati al Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo negli ultimi due anni.

The number of clinical trials with medicine in children is very low compared to the therapeutic need. The need for an increase in experiments on children has been recognized both by the FDA, as early as 2002 by EMA with the entry into effect in 2007 of the European Regulation on medicinal products for paediatric use. Considering that, in our opinion, such situation needs improvement, we wondered if the new European Regulation on clinical trials with drugs provides specific rules for paediatric trials.

Finally, given the lack of national data available on paediatric trials, an analysis of the clinical studies submitted to the Ethics Committee of Verona and Rovigo Provinces in the last two years has been carried out.

Lo scenario internazionale

Come è noto il numero di sperimentazioni cliniche con medicinali in ambito pediatrico è decisamente basso rispetto alle esigenze terapeutiche. Questo determina per i pediatri la necessità di ricorrere spesso e malvolentieri (per ovvie ragioni) all'uso di farmaci *off-label*, e in qualche caso addirittura a prodotti non commercializzati nel proprio Paese (*unlicensed*).

Sono molte le motivazioni che disincentivano le aziende farmaceutiche a studiare farmaci con indicazione pediatrica, in modo particolare se il farmaco è già stato sviluppato ed è presente sul mercato farmaceutico per gli adulti. Possiamo citare i problemi di natura etica e di maggiore assunzione di responsabilità sollevati dagli sperimentatori, le maggiori difficoltà pratiche nella conduzione degli studi (per esempio nella raccolta del consenso o nell'adesione alla terapia), la comprensibile diffidenza dei genitori e la loro scarsa conoscenza sul problema dell'uso *off-label* in pediatria, la difficoltà nello

stabilire i dosaggi, la limitata disponibilità di pazienti per determinate patologie, la carenza di misure di esito validate e accettate in ambito pediatrico e, non ultimo, il minore interesse commerciale, considerato che il mercato pediatrico è più limitato rispetto a quello dell'adulto/anziano.

Proprio per queste motivazioni, fino a 15 anni fa circa l'80% dei medicinali utilizzati nei bambini negli USA, in Europa e in Giappone erano *off-label* senza sufficienti dati disponibili sui dosaggi, sulla tollerabilità e sull'efficacia o senza un'appropriata formulazione farmaceutica [1]. In Europa, alla fine del secolo scorso e nei primi anni di quello attuale, circa il 90% dei neonati e il 70% dei bambini ricoverati in reparti di cure intensive, e il 67% dei bambini ospedalizzati, ricevevano almeno un medicinale *off-label* o *unlicensed* [2]. Uno scenario a dir poco drammatico, che imponeva (ma che ancora impone) la necessità di aumentare la ricerca e lo sviluppo di farmaci pediatrici. Non è tollerabile che la maggio-

ranza dei farmaci sul mercato non siano, o lo siano in maniera inadeguata, etichettati per l'uso in pazienti pediatrici.

L'assenza di medicinali appropriati, la carenza d'informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia espongono a rischi significativi una popolazione di pazienti particolarmente vulnerabile. È ormai chiaro a tutti che i bambini non sono dei piccoli adulti sia da un punto di vista biologico che di risposta farmacologica. A titolo di esempio citiamo le notevoli differenze rispetto all'adulto nel pH gastrico, nella clearance renale ed epatica, nello svuotamento gastrico. Così come la maggiore sensibilità ad alcuni comuni eccipienti, quali il lattosio, l'acido lattico, l'alcol benzilico [3]. Non va poi dimenticato che la popolazione pediatrica comprende un'ampia gamma di soggetti che variano sostanzialmente tra di loro per dimensioni fisiche e peso, ma soprattutto per stadi di sviluppo fisiologico: neonati pretermine, neonati, lattanti, bambini, adolescenti. Non sempre nel riferire i risultati delle sperimentazioni queste differenze vengono tenute in considerazione e si hanno poche informazioni sul numero degli studi eseguiti nelle diverse fasce d'età pediatrica. I pochi dati a disposizione, come prevedibile, ci indicano una notevole carenza di studi nei soggetti più vulnerabili. Una recente indagine negli USA ha evidenziato che dal 1998 al 2012 solo il 5% dei cambiamenti di etichettature ha coinvolto i neonati e nello stesso periodo un solo studio ha reclutato neonati pretermine [4]. Senza dimenticare infine che le malattie dei bambini possono essere differenti nel loro andamento rispetto alle equivalenti patologie dell'adulto. Le conseguenze sono prevedibili: un recente ampio studio nel Regno Unito ha evidenziato una maggiore significativa incidenza di reazioni avverse con i farmaci *off-label* (12,4%) o *unlicensed* (14,9%) rispetto a quelli autorizzati (6,2%) all'uso pediatrico [5].

Di fronte a questo scenario e per cercare di aumentare le sperimentazioni pediatriche, sia negli USA che in Europa sono

stati introdotti degli incentivi a favore delle aziende farmaceutiche, quali l'estensione del periodo brevettuale o finanziamenti per i farmaci fuori copertura brevettuale. Nei primi anni del secolo l'International Conference on Harmonization ha emanato delle linee guida per promuovere i trial clinici pediatrici, che sono divenute successivamente linee guida europee inglobate nel 2004 nella direttiva europea sulle Good Clinical Practice per le sperimentazioni, a cui ha fatto seguito nel 2007 la European Union Paediatric Regulation.

Tali provvedimenti hanno prodotto sicuramente effetti positivi negli USA, dove sono aumentati gli studi per estendere all'ambito pediatrico le indicazioni terapeutiche di diversi farmaci e dove è stato stimato che negli ultimi 15 anni l'utilizzo nei bambini di farmaci senza adeguati dati di efficacia e tollerabilità è diminuito dall'80% al 50%. Negli USA circa il 60% dei prodotti biologici (esclusi i vaccini) hanno un'indicazione pediatrica o informazioni riguardanti i bambini; quasi l'85% dei biologici in sviluppo ha almeno un trial pediatrico completato, in corso o pianificato [6].

A livello europeo l'impatto dei provvedimenti sembra essere stato di minore efficacia: per esempio, dopo tre anni dall'introduzione della nuova regolamentazione europea, la percentuale di trial pediatrici era passata dall'8,2 al 9,4%, incremento modesto che riflette probabilmente il fatto che in Europa gli studi sui bambini vengono differiti dopo che il farmaco viene sviluppato nell'adulto [7]. Difficile avere informazioni, da questo punto di vista, sulle sperimentazioni condotte in Italia. Infatti, i Rapporti Nazionali dell'AIFA sulla sperimentazione clinica con medicinali fino al 2011 operavano una distinzione tra due fasce d'età: "<13 anni" e "13-18"; dal 2012 i dati sono stati aggregati nell'unica dicitura "<18 anni". Pertanto il 13,9% del 2014, quasi uguale al 14,1% del 2013, non è direttamente confrontabile con le percentuali disaggregate (ma in parte sovrapponibili) dei periodi precedenti, per esempio con 9,8% (13-18 anni) e 8,9% (<13 anni) del periodo 2004-2009, anche se è presumibile che non ci sia stato un incremento significativo [8].

Alcune aree terapeutiche rimangono particolarmente critiche, in particolare quella dei farmaci cardiovascolari e oncologici, dove solo il 4,2% e il 7% rispettivamente delle sperimentazioni condotte negli USA tra il 2005 e il 2010 hanno riguardato l'ambito pediatrico [9].

Va anche sottolineato che esiste un rilevante problema di natura etica, se si pensa che più di un terzo dei trial clinici pediatrici arruola pazienti in Paesi in via di svilup-

po [10]. Questo avviene anche con farmaci che molto difficilmente potranno essere accessibili per quei pazienti, in contrasto con quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki che "tutti i pazienti arruolati in un trial clinico alla fine dello stesso devono avere accesso alla migliore terapia dimostrata dallo studio".

Cambiare lo scenario delle sperimentazioni cliniche nei bambini e conseguentemente il mercato farmaceutico pediatrico (garantendo anche l'accesso equo in tutto il mondo) è possibile, come dimostrano alcuni dati, ma è un percorso molto lento che richiede decenni, collaborazione interdisciplinare e sforzi economici. Ulteriori interventi sono necessari e diversi aspetti andrebbero discussi, per esempio quello dell'utilizzo nelle sperimentazioni, al posto del placebo, dei farmaci off-label normalmente utilizzati in pediatria, problema etico e di fattibilità dei trial recentemente sollevato da alcuni colleghi italiani [11] e che meriterebbe un approfondimento anche a livello regolatorio. Considerato che, a nostro parere, è ancora necessario intervenire per migliorare la situazione, ci siamo chiesti se il nuovo Regolamento Europeo riguardante la sperimentazione clinica con medicinali, che entrerà in vigore presumibilmente nella primavera del 2018, preveda specifiche regole che possano favorire la sperimentazione in pediatria.

Analisi del nuovo Regolamento Europeo Il Regolamento Europeo n. 536/2014 introduce qualche novità in merito alla Sperimentazione Clinica sui Minori rispetto alla precedente Direttiva.

In primo luogo il genitore non viene più citato tra gli attori coinvolti nel rilascio del consenso, ma viene fatto riferimento unicamente al "rappresentante legalmente designato". Nella precedente Direttiva era previsto che i genitori, o il rappresentante legale, dovessero rilasciare il proprio consenso che rispecchiasse comunque la volontà del minore.

Nel Regolamento n. 536/2014 inoltre viene data maggiore importanza alla volontà del minore rispetto alla decisione di partecipare o meno alla sperimentazione. Infatti, se prima lo sperimentatore doveva "tenere in considerazione" la volontà del minore, ora si parla di "rispettare" tale volontà.

Un aspetto molto importante che questo nuovo regolamento introduce è quello relativo ai benefici diretti dei minori partecipanti agli studi. Nella precedente Direttiva una delle condizioni necessarie per poter effettuare studi su minori era quella che il gruppo di pazienti traesse dalla sperimentazione clinica determinati benefici diretti. Ora invece il Regolamento n. 536/2014 po-

ne tale condizione come opzionale. Infatti il nuovo Regolamento prende in considerazione il fatto che il minore che partecipa allo studio possa anche non trarre alcun beneficio diretto. In mancanza però di tale beneficio diretto, la partecipazione del minore può essere intrapresa unicamente se vi siano delle motivazioni scientifiche per ritenere che lo studio possa arrecare determinati benefici alla popolazione da lui rappresentata. Tale sperimentazione deve comportare solo un rischio e un onere minimi per il minore che vi partecipa rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

Non viene più citato direttamente il coinvolgimento del Comitato Etico come organismo deputato alla valutazione e approvazione del protocollo. Ora, all'art. 10 del nuovo Regolamento, viene unicamente specificato che "se i soggetti sono minori la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica è valutata sulla base di considerazioni specifiche alla luce delle conoscenze nel campo della pediatria o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico".

Infine, l'ultimo aspetto introdotto è il fatto che, qualora il minore raggiunga la maggiore età nel corso della sperimentazione, perché possa proseguire con lo studio, è obbligatorio acquisire il suo consenso specifico.

Attività di valutazione di studi in ambito pediatrico di un Comitato Etico provinciale

Vista l'esiguità di dati a disposizione a livello nazionale, ci è sembrato interessante analizzare il campione di studi pediatrici valutati dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo (CESC VR-RO), insediatosi a novembre 2013 in seguito alla riorganizzazione dei Comitati Etici a livello nazionale dettata dalla legge Balduzzi. La norma nazionale riguardo alla composizione dei Comitati Etici (decreto 8 febbraio 2013) prevede la presenza di almeno un pediatra. Si segnala che a livello nazionale sono stati istituiti due Comitati Etici dedicati totalmente alla valutazione di studi clinici che coinvolgono minori, uno in Liguria e l'altro in Toscana.

All'interno del CESC VR-RO sono stati nominati componenti due pediatri: uno di libera scelta e l'altro ospedaliero per ottenere una maggiore copertura delle diverse aree della pediatria.

Complessivamente, negli anni 2014 e 2015, il CESC VR-RO ha valutato 50 studi clinici (Tabella 1) che coinvolgevano minori. Interessante notare che la

TABELLA 1 Numero di sperimentazioni cliniche pediatriche (Soggetti <18 anni) valutate dal CESC dalle Province di Verona e Rovigo

| TIPOLOGIA DELLO STUDIO | 2014 | 2015 |
|--|------|------|
| Sperimentazione clinica con medicinale | 14 | 12 |
| Studio clinico interventistico senza farmaco e dispositivo | 5 | 4 |
| Indagine clinica con dispositivo medico | 0 | 2 |
| Studio osservazionale | 5 | 8 |
| Totale | 24 | 26 |

maggioranza (63%) degli studi è stata presentata da promotore non commerciale. Le aree terapeutiche maggiormente interessate da questi studi sono state l'Oncologia (N=14, 28%), la Neuropsichiatria (N=10, 20%), seguite da Immunologia e Malattie Infettive (N=7, 14%), Endocrinologia (N=7, 14%) e Malattie dell'apparato muscolo-scheletrico (N=4, 8%).

Quanto alle strutture coinvolte, la quasi totalità dei protocolli sono stati presentati dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (N=46), tre studi dalle Pediatrie delle Aziende ULSS afferenti al CESC VR-RO, e uno studio dai pediatri di libera scelta del territorio. Sono stati inoltre presentati e discussi dal CE i risultati finali di uno studio clinico con medicinali condotto dai pediatri di libera scelta sul territorio, che era stato precedentemente approvato dal CE della Provincia di Verona [12].

Nella valutazione di questi studi il CESC ha sospeso la valutazione dello studio nel 42% dei casi, richiedendo chiarimenti al promotore e/o allo sperimentatore principale. Con l'eccezione di un caso, in cui lo studio non è stato approvato, tali chiarimenti hanno portato allo scioglimento delle riserve e quindi all'approvazione dello studio. Le richieste riguardavano modifiche all'informativa per il minore (N=18); chiarimenti/modifiche al protocollo (N=10), chiarimenti/modifiche alla parte economica/amministrativa (N=10) e in un caso chiarimenti riguardo al sottostudio di farmacogenetica che implicava la conservazione di campioni in biobanche. In due occasioni si è ritenuto opportuno convocare in seduta lo sperimentatore principale per un colloquio diretto. Confrontando questi dati con i dati com-

pressivi degli studi valutati dal CESC, si evidenzia che, quando viene valutato uno studio pediatrico, si richiedono più chiarimenti rispetto a uno studio che coinvolge solo adulti: ciò è dovuto sicuramente a un'estrema attenzione nel valutare il coinvolgimento del minore nelle procedure dello studio, alla valutazione del rischio/beneficio e ai documenti informativi che devono essere realmente allineati con la capacità di comprensione del minore.

Nel nostro campione, gli studi clinici condotti in ambito pediatrico rappresentano il 7% del totale nel 2014 e il 6,7% nel 2015; focalizzandosi sulle sole sperimentazioni cliniche con medicinali, rappresentano nel 2014 il 12,5% e nel 2015 il 9,4%, percentuali leggermente inferiori rispetto all'ultimo dato nazionale disponibile (13,9%).

Conclusioni

Questa analisi, non certo esaustiva, vuole porre l'attenzione sulla sperimentazione pediatrica che continua a non avere la necessaria implementazione, nonostante le novità introdotte dalle Autorità regolatorie.

Le difficoltà delle sperimentazioni in pediatria di libera scelta sono state evidenziate alla luce della ricerca ENBe che ha visto attivamente coinvolta l'ACP [12].

Il ruolo dell'ACP come promotrice di ricerche no profit, a partire dai bisogni dei bambini e delle loro famiglie, va potenziato, così come va posta maggiore attenzione nel fare sentire al genitore che il figlio non viene considerato una "cavia", ma un collaboratore indispensabile della ricerca. La scarsa attenzione prestata ai consensi informati sembra confermare che abbia-

mo ampi spazi di miglioramento nel coinvolgimento dei genitori e dei bambini.

Conflitto d'interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interessi.

✉ roberto.leone@univr.it

1. Milne C-P, Davis J. The pediatric studies initiative: after 15 years have we reached the limits of the law? *Clin Ther* 2014;36:156-62.
2. Conroy S. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 2003;92:408-10.
3. Ernest TB, Elder DP, Martini LG, et al. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:1043-55.
4. Davis JM, Connor EM, Wood AJ. The need for rigorous evidence on medication use in preterm infants: is it time for a neonatal rule? *JAMA* 2012;308:1435-6.
5. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine* 2013;11:238.
6. Field MJ, Ellinger LK, Boat TF. IOM Review of FDA-Approved Biologics Labeled or Studied for Pediatric Use. *Pediatrics* 2013;131:328-35.
7. Olski TM, Lampus SF, Gherarducci G, et al. Three years of pediatric regulation in the European Union. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:245-52.
8. AIFA. Rapporti nazionali sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. Available: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporto-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-italia> [ultimo accesso 30/03/2016].
9. Hill KD, Chiswell K, Califf RM, et al. Characteristics of pediatric cardiovascular clinical trials registered on ClinicalTrials.gov. *Am Heart J* 2014;167:921-9.
10. Pasquali SK, Burstein DS, Benjamin DK Jr, et al. Globalization of pediatric research: analysis of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *Pediatrics* 2010;126:e687-92.
11. Di Pietro ML, Cutrera R, Teleman AA, et al. Placebo-controlled trials in pediatrics and the child's best interest. *Ital J Pediatr* 2015;41:11.
12. Clavenna A, Sequi M, Cartabia M, et al.; ENBe Study Group. Effectiveness of nebulized beclomethasone in preventing viral wheezing: an RCT. *Pediatrics* 2014;133(3):e505-12.